UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1961 N° 65

LA XANTHOMATOSE HYPERCHOLESTEROLEMIQUE FAMILIALE

THESE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1961

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

FRANÇOISE BOURREC-HAYEK

Externe des Hôpitaux

MEMBRES DU JURY

MM. GADRAT, *Président.*
BAZEX
LAPORTE
BARDIER
Assesseurs
SALVADOR, *Suppléant.*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin 16
TOULOUSE

1961

LA XANTHOMATOSE HYPERCHOLESTEROLEMIQUE FAMILIALE

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1961 N° 65

LA XANTHOMATOSE HYPERCHOLESTEROLEMIQUE FAMILIALE

THESE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1961

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

FRANÇOISE BOURREC-HAYEK

Externe des Hôpitaux

MEMBRES DU JURY

MM. GADRAT, *Président.*
BAZEX
LAPORTE
BARDIER
SALVADOR, *Suppléant.*

Assesseurs

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin. 16
TOULOUSE

1961

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . M. LAZORTHES
ASSESSEUR. . . . . DELAS
Doyens Honoraires. . . . . MM. GORSE
CALVET
LEFEBVRE
BRUSTIER
Professeurs honoraires. . . MM. VALLOIS
CLERMONT
DUCUING
RIBAUT
NANTA
TAPIE

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique Médicale. . . . . MM. MERIEL
Clinique Médicale. . . . . GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique. . . . . FABRE (P.)
Clinique chirurgicale et du Cancer. . . . . GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie. . . . . VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . BAZEX
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne. . . . . MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires. . . . . LHEZ
Clinique médicale infantile et Puériculture. . . . . SOREL
Clinique de Neurologie et Psychiatrie. . . . . RISER
Clinique obstétricale. . . . . GUILHEM
Clinique odonto-stomatologique. . . . . CADENAT (E.)
Clinique ophtalmologique. . CALMETTES
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale. . . . CALVET
Clinia. traumatolog. des membres RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale PONTONNIER
Anatomie. . . . . LAZORTHES
Anatomie appliquée. . . . . POULHES
Anatomie pathologique. . . FABRE (J.)
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale. . . . . ANDRIEU
Chimie biologique. . . . . VALDIGUIE
Electro-Radiologie. . . . . MARQUES
Embryologiegenerole . . . . . BROUSSY
Histologie. . . . . BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie. . . . . DARNAUD
Médecine Légale du Travail PLANQUES
Médecine Sociale. . . . . BOUNHOURE
Parasitologie. . . . . BOUISSET
Pathologie chirurgicale. . . DAMBRIN
Pathologie générale et Médecine expérimentale. . . SENDRAIL
Physico-Chimie. . . . . AUVERGNAT
Physiologie appliquée et Pharmacologie. . . . . BAISSET
Physique biologique et médicale. . . . . BUGNARD
Propédeutique médicale. . . GERAUD
Thérapeutique. . . . . DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée. . . . . MM. COULOUMA
Pathologie médicale. . . . . LAPORTE (J.)
Bactériologie. . . . . Mme ENJALBERT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie. . . . . LAPORTE (Y.)
Biochimie médicale. . . . . MM. DOUSTE-BLAZY
Physique médicale. . . . . BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie Pathologique. . . BOUISSOU
Histologie et Embryologie. . . . PLANEL
Parasitologie. . . . . RUFFIE (J.)
Physiologie. . . . . MONTASTRUC

AGREGES

Pathologie médicale. . . . . MM. MONNIER
RIBAUT
DELAUDE
CALAZEL
Pathologie chirurgicale. . . ENJALBERT
FICAT
PASQUIE
SOUQUET
Médecine légale . . . . . GREZES-RUEFF
Odontostomatologie . . . . . CADENAT (H.)
Pédiatrie . . . . . BARDIER
Rhumatologie. . . . . RUFFIÉ (R.)

AGRÉGÉS LIBRES

Anatomie . . . . . THOMAS
Ophtalmologie . . . . . DEODATI
Oto-Rhino-Laryngologie . CLAUX
Pathologie Chirurgicale . . DAMBRIN
DIEULAFE
Urologie. . . . . LHEZ

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie. . . . . Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle M. BOURBON
Chimie pharmaceutique. . . BLANC
Histoire Naturelle. . . . . MM. DELAS
Matière Médicale. . . . . VINCENT
Pharmacie chimique pharmacodynamie. . . . . CAUJOLLE
Pharmacie galénique. . . . . STANISLAS

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie. . . . . M. COUTURIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences Naturelles. . . . . Mlle MEYNIER
M. ROUX

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie. . . . . MM. BREUILLAUD
Sciences Physiques. . . . . M. PITET

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal. . . . . M. ROCHE
Secrétaire. . . . . Mme LAFFONT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

JE DÉDIE CET OUVRAGE :

A MARIE-BLANCHE

A MON MARI

A MES PARENTS

auxquels j'adresse mes plus affectueux remerciements.

AUX PARENTS DE MON MARI

A MA MARRAINE

A MA FAMILLE ET CELLE DE MON MARI

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT

Professeur de Clinique Médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAZEX

Professeur de Clinique des Affections Cutanées et Syphilitiques,
Médecin Dermato-Vénérologue des Hôpitaux.

Que nous remercions pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à notre travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES LAPORTE

Professeur à la Faculté.

En témoignage de notre gratitude pour avoir su nous faire découvrir les principes de base de la Médecine et le sens de notre profession.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BARDIER

Professeur agrégé à la Faculté,
Médecin des Hôpitaux.

Avec notre reconnaissance.

MONSIEUR LE DOCTEUR SALVADOR

Médecin Dermato-Vénérologue des Hôpitaux,
Chargé de cours à la Faculté.

Avec tous nos remerciements.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548925_0091

INTRODUCTION

Il serait abusif de prétendre étudier en si peu de lignes ce grand ensemble étiologique, clinique et biologique que l'on groupe sous le vocable de Xanthomatose Hypercholestérolémique Familiale.

Nous avons simplement essayé, avec l'aide et la compréhension affectueuse de notre Maître, Monsieur le Professeur GADRAT, de faire le point de cette maladie dont l'origine et l'évolution fatale ont préoccupé maint chercheur et ce depuis fort longtemps, puisque nous avons découvert des travaux datant de 1874 !

A partir de quelques observations qui nous ont été confiées par Monsieur le Professeur GADRAT et en nous référant à de nombreux auteurs français et étrangers, nous avons brossé un tableau clinique, biologique, histologique et étiologique de cette affection dont l'origine et le mode de transmission sont loin d'être réellement connus.

Qu'il nous soit permis à cette occasion d'exprimer à notre Maître, Monsieur le Professeur GADRAT, toute notre gratitude, non seulement pour son aide dans l'élaboration de ce travail, mais aussi pour tout ce qu'il a apporté à notre formation humaine et médicale au cours de nos dernières années d'études.

HISTORIQUE

Avant d'arriver à la conception du caractère héréditaire de la xanthomatose hypercholestérolémique familiale essentielle, il a fallu passer par bien des étapes. C'est en 1835 que RAYER a signalé pour la première fois, dans son traité des maladies de la peau, l'existence des plaques jaunes des paupières. Un peu plus tard, ADDISON et GULL décrivent les premiers cas cliniques de xanthomes qui survenaient chez les diabétiques et les hépatiques. Ils les appelèrent « vitiligoïdes ». Le nom de xanthome leur fut donné par Erasmus WILSON en 1863. En 1878, CHAMBARD décrit le spongiocyte. FAGGE en 1873, HARDWAY en 1874 et LEHZEN et KNAUSS en 1889, ont signalé la localisation vasculaire de la xanthomatose.

Mais nous sommes encore loin de la notion d'hypercholestérolémie familiale. Pourtant, WILKS notait, dès 1868, le caractère héréditaire des xanthelasmas palpébraux. Dix ans plus tard, QUINQUAUD, le premier, fait remarquer l'hyperlipémie chez les malades atteints de xanthomes. Enfin, il a fallu attendre les travaux de THIBIERGE en 1911, de LAUDAT en 1913, suivis par les allemands AUTHENRIETH et FUNK également en 1913, et de SCHMIDT en 1914, pour découvrir l'existence d'une hypercholestérolémie chez ces malades. THANNHAUSER,

en 1938, propose de diviser ces affections en deux groupes selon la lipémie :

— les xanthomatoses avec hypercholestérolémie.

— les xanthomatoses normocholestérolémiques.

De toute façon, il s'agit là d'une affection qui est loin d'être parfaitement connue. Il semble que la pathogénie de cette thésaurismose n'ait pas encore fait l'objet de recherches systématiques. Selon THANNHAUSER, l'hypercholestérolémie serait l'expression d'une synthèse cholestérique désordonnée par le tissu réticulo-endothélial et il la classe parmi les cholestéroses réticulo-histiocytaires.

Nous situerons l'état actuel des recherches au chapitre de l'étio-pathogénie.

GÉNÉRALITÉS

La xanthomatose hypercholestérolémique familiale essentielle fait partie de ce vaste chapitre que sont les Dyslipidoses. Elle se caractérise par une élévation anormale du cholestérol sanguin, accompagnée d'une éruption de xanthomes plans, tubéreux et tendineux, et bien souvent aussi, d'une athéromatose précoce qui grève considérablement le pronostic.

La xanthomatose hypercholestérique familiale essentielle, au contraire de la xanthomatose essentielle de type normocholestérolémique, se retrouve toujours dans une famille. Cependant, tous les traits cliniques ne sont pas obligatoirement présents chez tous les membres de la même famille. Il existe, en effet, de nombreux types de lésions cutanées liées à l'affection, allant du gérontoxon ou arc sénile, aux xanthomes tubéreux et tendineux, en passant par les xanthélasmas, dont le siège favori est la paupière. De plus, il faut connaître l'existence de xanthomes des vaisseaux, plus familiers sous le nom d'athéromes. Ce sont ces derniers qui vont faire lourdement peser le danger de la coronarite avec toutes ses conséquences sur ces malades apparemment en sécurité. Enfin, parfois, le taux légèrement élevé d'un cholestérol sérique peut être le seul signe d'une forme fruste d'hypercholestérolémie familiale xanthomateuse.

Ce caractère héréditaire est largement prouvé par les multiples observations recueillies par différents auteurs. E. Wheeler et Sprague fouillèrent dix familles, parmi lesquelles un seul conjoint était normal; 13 enfants sur 28, soit 46 %, étaient hypercholestérolémiques. Ailleurs, dans 14 familles, dont l'un des conjoints était sain et l'autre atteint de la maladie, sur 37 enfants, 19 furent atteints, soit 51,4 %. Enfin, J. Pipper et L. Orrild rapportent le cas de 12 familles, dont les membres, âgés de 2 à 79 ans, présentaient tous un ou plusieurs des symptômes de cette affection.

Il semble que ce soit une maladie prédominante dans la race blanche, et malgré le peu de valeur de telles statistiques, on peut penser que la fréquence soit plus importante chez les sémites que dans les autres races.

CONDITIONS D'APPARITION

On pourra se demander en abordant cette étude, dans quelles conditions peut apparaître une xanthomatose hypercholestérolémique familiale essentielle. La première condition requise est, bien entendu, l'existence d'une hypercholestérolémie. Le plus souvent, comme l'ont démontré tous les auteurs qui se sont penchés sur ce sujet, il est facile de retrouver cette hypercholestérolémie chez les autres membres de la famille du malade, ascendants, collatéraux ou descendants. Il est possible, cependant, de ne trouver chez ceux-ci aucun signe cutané, mais un diabète ou une coronarite.

Le mode d'hérédité est très discuté et nous l'envisagerons plus loin dans notre étude. Par contre, un point est certain: la maladie atteint également les deux sexes, peut apparaître à tout âge, et c'est surtout chez l'enfant que l'on rencontre le plus d'éléments xanthomateux des trois types déjà décrits. Dans la moitié des cas rencontrés chez l'enfant, la mort par coronarite survient avant la vingtième année. THANNHAUSER cite le cas d'une jeune fille de 19 ans jusqu'alors en parfaite santé. Un soir, deux heures après souper, elle se plaignit d'une dyspnée importante et fit un collapsus. L'examen clinique pratiqué à ce moment révéla la présence de xanthomes tubéreux, plans et tendineux. Pas de malformation cardiaque, la

tension artérielle était à 10/6, le pouls à 140. Hospitalisée d'urgence, elle mourut 36 heures après son transfert. L'autopsie montra l'envahissement xanthomateux diffus des coronaires, de l'aorte, de l'endocarde et des valvules. De plus, sur la plupart des vaisseaux du tronc et des membres, on découvrit des taches « chamois » d'athérome.

Chez l'adulte, par contre, le pourcentage de complications coronariennes est inférieur.

Pourquoi cette hypercholestérolémie ? On admet qu'il s'agit d'un mécanisme inconnu qui aboutit à un déséquilibre du métabolisme du cholestérol, tant dans les processus de synthèse que dans ceux de l'élimination.

OBSERVATIONS

Observation n° 1

Il s'agit d'une malade que M. le Professeur Gadrat connaissait depuis quelques années, et qui a été hospitalisée dans le Service de Médecine Sud en février 1961. Nous remercions au passage M. le Professeur Gadrat qui nous avait déjà, bien auparavant, fait connaître Madame R... Fernande, à qui nous renouvelons ici tous nos remerciements pour son aimable coopération.

Madame R..., de Toulouse, âgée de 59 ans alors, est examinée pour la première fois par M. le Professeur Gadrat en mai 1958. Elle vient consulter, d'une part pour une hypercholestérolémie tenace, d'autre part pour des signes d'angor douloureux qu'elle traîne depuis de longues années déjà. Cependant, récemment, la fréquence des crises augmente.

Antécédents

1. *Familiaux.*

Parmi les ascendants, une seule notion mérite d'être retenue : son père meurt à 34 ans, brusquement; le diagnostic d'accident cardiaque est porté.

Les antécédents collatéraux nous donnent plus de satisfaction, puisque nous trouvons l'une des deux sœurs de la malade également atteinte d'hypercholestérolémie avec accidents cardiaques analogues, alors que l'autre sœur, ainsi que tous les autres descendants en vie, ne présentent aucun signe de maladie. Notons à ce propos que les deux sœurs malades menaient une vie totalement différente, voire opposée : notre malade, de santé robuste, a toujours eu un régime hyperprotidique et hyperlipidique, alors que sa sœur était par goût plutôt végétarienne. La découverte de l'hypercholestérolémie chez la sœur de Madame R... est révélée par des examens systématiques pratiqués à Paris à la suite d'une syncope brutale suivie peu après de signes coronariens. Les résultats ont été assez évocateurs : Cholestérol total : 5,50.

2. *Personnels.*

1933 : Agée de 34 ans, en se levant d'un fauteuil, elle s'effondre brutalement et sombre pendant quelques instants dans une demi-inconscience : pendant ces quelques minutes, n'a cessé de gémir.

A peu près à la même époque, apparaissent au niveau des deux chevilles, plus exactement sur les deux tendons d'Achille, une tuméfaction peu limitée, légèrement sensible. Un professeur de faculté, consulté à cette époque, constate un état cardiaque déficient, nécessitant une surveillance constante, et d'autre part attribue les hypertrophies tendineuses à un épisode rhumatismal sans importance. Cependant, celles-ci ne cessent d'évoluer et vont conserver le même aspect jusqu'à ces derniers temps.

1949 : Apparition des xanthomes tubéreux de la face et du genou gauche.

1955 : Mène une vie détendue autour de Toulouse, constate cependant que depuis quelques mois la montée d'une pente lui provoque une sensation de gêne indéfinissable. Un matin, vers 9 heures, au début de l'été 1955, après une courte marche en pente, elle ressent brusquement l'impression d'une chappe de plomb sur les épaules et continue sa progression avec une démarche de plus en plus ébrieuse, puis, brusquement, ressent une douleur précordiale qui se propage dans le bras gauche.

1957 : Les crises de dyspnée et d'angor se répètent plus fréquemment; la malade constate alors que l'absorption de Trinitrine provoque la sédation immédiate de tous ces phénomènes douloureux.

Elle consulte alors son médecin, qui demande :

Un examen électrocardiographique, qui montre une légère dépression de ST dans les dérivations précordiales: V3 et V4. L'orthodiagramme montre une aorte déroulée.

Une sérologie qui est négative (Kolmer, Kline, Kahn).

Une cholestérolémie : 4,50 g par litre.

Elle va suivre alors le traitement que voici :

Méthyl-3-Chromone,
Régime hypolipidique,
Iode.

1958 : C'est au mois de mai 1958 qu'elle voit M. le Professeur Gadrat. Dès l'examen clinique, on note :

— un gérontoxon bilatéral très bien dessiné,

— un xanthome plan du menton,

un xanthome tubéreux situé sur la face externe du genou gauche,

deux xanthomes tendineux siégeant sur les deux tendons d'Achille,

— une saillie anormale des deux tubérosités antérieures des deux tibias. L'examen radiographique n'a pas révélé la présence de xanthomes osseux.

Devant ce tableau clinique, on demande un dosage de la cholestérolémie, on trouve : 4.50 g de cholestérol total.

Voici le traitement proposé alors et régulièrement suivi :

— Régime: éviter: ris, cervelle, foie, rognons, viandes blanches, œufs, graisses animales, surtout cuites, conserves et épices. Supprimer le café.

— Médication :

Pendant les dix premiers jours :

Hormone Lipocaïque,

Iode *per os.*

Les dix jours suivants :

Aminophylline-Phénobarbital : 6 comprimés par jour,

Citrate de Soude.

Traitement à répéter trois fois après un arrêt de dix jours.

1959 : Un an plus tard, la malade est de nouveau examinée :

aucune modification des signes cutanéo-tendineux.

— peu ou pas d'amélioration cardiaque.

— le cholestérol total est à 4,42 g par litre.

Traitement :

Régime : sans changement.

Médication : une injection de Méthyl-3-Chromone un jour sur deux,

Phényl-éthyl-acétamisé, pendant un mois.

Décembre 1959 :

Pas de modification d'importance sur le plan clinique.

La biologie donne : Cholestérol total : 5,56 g/litre.

Traitement :

Régime inchangé.

Méthyl-3-Chromone : une injection intramusculaire tous les deux jours, dix injections de suite.

Huile de Haarlem : deux capsules le matin.

Aminophylline iodée : Deux dragées midi et soir.

En cas de douleur aiguë, une à deux dragées de Trinitrine.

1960: En novembre, au cours d'un épisode infectieux intercurrent, on demande :

— un dosage de la glycémie :

à jeun : 0,76,
à 15 heures : 0,89;

— une glycosurie : néant matin et soir.

1961 : Au début de l'année, on ne constate aucune amélioration des signes cliniques.

Un nouveau traitement est prescrit :

Sédatif de la neurotonie comprimés : 2 comprimés matin et soir.

Silicyl comprimés : 2 comprimés par jour.

Arrêter cinq jours, puis reprendre; refaire trois cures de file.

Au mois de février : Succession de malaises et crises d'angor de plus en plus douloureuses, même sans effort. Plusieurs crises sont apparues au lit.

A ce moment-là, elle est hospitalisée dans le Service de M. le Professeur GADRAT, où est pratiqué un bilan complet :

— *Bilan électrocardiographique:* Applatissement de T en V4, V5, V6.

— *Bilan radiologique :* Pas de xanthomes osseux.

— *Bilan biologique :*

Lipides totaux : 13,20 g par litre.
Phospholipides : 3,25 g par litre.
Cholestérol : 5 g (total).
Glycérides : 2,50.

La malade est mise alors à un nouveau traitement hypocholestérolémiant. Le régime est inchangé.

En plus : Sistostérol.

La malade suit ce traitement depuis bientôt trois mois. Nous avons eu l'occasion de la rencontrer dernièrement, et nous avons constaté une nette régression des xanthomes, tant cutanés que tendineux. De plus, au point de vue général, Madame R... déclare se sentir en bien meilleur état qu'auparavant, et en particulier elle n'a pas présenté depuis de nouvelles crises d'angor.

Pour conclure, rappelons que Madame R... mène et a toujours mené une vie normale, mais évite cependant tout effort et tout excès. Les examens biologiques n'ont pas été refaits depuis trois mois, mais la malade sera certainement revue d'ici la fin de l'année.

⁂

Observation n° 2

M. P... François, de Carcassonne, âgé de 45 ans, est examiné par nous le 28 avril 1959, à l'occasion d'une hypercholestérolémie de constatation déjà ancienne et qui le préoccupe beaucoup.

Son père, décédé jeune à la suite d'un accident vasculaire, était porteur d'un xanthelasma très prononcé.

Une sœur, âgée de 50 ans, hypertendue, présente également un xanthélasma bilatéral.

Le malade lui-même est atteint d'une hypertension artérielle qui aurait été dépistée vers la quarantaine.

En 1949, il a présenté un épisode dépressif avec angoisse, phobies, le tout de courte durée, sans séquelles.

En 1957, il a été examiné par son médecin : les explorations cliniques et électrocardiographiques ont mis en évidence une hypertrophie ventriculaire gauche.

En 1958, les manifestations vasculaires ont motivé une exploration lipidique, dont voici les résultats :

— Lipides totaux : 11 g.

— Cholestérol total : 4,90.

— Cholestérol estérifié : 1,60.

— Rapport cholestérol estérifié/cholestérol total: 0.35.

— A l'électrophorèse : élévation très importante des béta lipo-protéines.

— Acide urique : 0,47 g.

En janvier 1959, le cholestérol total, malgré régime et médications diverses, atteint 6,10 g.

En avril 1959, nous sommes amenés à examiner ce malade en raison de ses perturbations lipidiques. On constate :

Modifications cutanées :

— un xanthélasma palpébral bilatéral,

— un important gérontoxon,

— un xanthome tubéreux du coude gauche,

— une infiltration xanthomateuse des tendons d'Achille.

— une saillie très anormale de la tubérosité antérieure des deux tibias, qui pourrait correspondre avec un xanthome osseux.

(Il n'a pas été possible de pratiquer une radiographie pour confirmer cette impression.)

Bilan vasculaire et cardiaque :

les artères temporales sont sinueuses,

les artères des membres sont assez souples au palper.

— le pouls est régulier à 80,

au foyer aortique, on constate un clangor parcheminé du second bruit,

— en radioscopie, l'aorte est de calibre normal, mais d'opacité nettement accrue,

— le ventricule gauche est légèrement augmenté,

— en frontale, l'aorte descendante est bien visible, très opaque,

— au fond d'œil, les artères rétiniennes sont grêles : il n'y a ni exsudat, ni hémorragie.

Bilan rénal :

Les urines ne renferment ni sucre ni albumine.

La diurèse est normale.

On ne trouve pas d'hyperazotémie.

Bilan hépatique :

Le foie est normal, ainsi que la rate.

Enfin, on note la présence d'une tumeur sous-cutanée de la paroi abdominale antérieure, ferme, indolore, de la taille d'une mandarine et qui peut s'inscrire dans le tableau de gliofibromatose de Recklinghausen, car on note sur le tégument, de nombreux *naevi mollusca* et quelques taches pigmentaires.

Bilan biologique :

Sérum clair.

Lipides totaux : 28,70 g.

Cholestérol total : 7,35 g.

Cholestérol estérifié : 3,04 g.

Rapport cholestérol total/cholestérol estérifié : 0.41.
Kunkel Phénol : 115°.

Devant ce tableau, on institue le traitement suivant :

— Régime hypolipidique,
— Huiles végétales, huile de Haarlem,
— Lipiodol,
— Phényl-éthyl-acétamide.

ÉTUDE CLINIQUE

1° Les circonstances de découvertes

Chez l'enfant, les parents vont parfois découvrir l'existence d'une lésion cutanée qui se constitue lentement. Il s'agit d'une plaque jaune-orangée, de 1 à 30 mm de diamètre, qui siège à la partie interne des paupières. Ces lésions, que l'on nomme *xanthélasmas*, sont planes ou à peine surélevées. Dans certains cas, l'interrogatoire comme l'examen des parents, permet de mettre en évidence, chez eux, la présence de « petites verrues » autour des yeux.

Chez l'adulte, on trouve également les mêmes lésions cutanées, mais la découverte chez ces jeunes de la trentaine est le plus souvent provoquée par une raison d'ordre esthétique.

On donnait autrefois le nom de « xanthomes juvéniles » vu leur fréquence dans le jeune âge, à de petites surélévations nodulaires de la peau, isolées, parfois cependant groupées en petits amas de couleur jaune-orangée. On les désigne aujourd'hui sous le nom de xanthomes tubéreux. Ils siégent habituellement sur les surfaces d'extension des genoux et des coudes, de même que sur les fesses. Par contre, on n'en retrouve jamais aux plis de flexion, au

contraire du xanthome secondaire disséminé: dans ce cas il s'agirait d'une hyperlipémie... Le centre de la lésion peut subir une décoloration blanchâtre, alors que la pigmentation orangée s'accentue à la périphérie. Parfois une hyperkératose apparaît au sommet de la lésion.

Enfin, troisième type de lésion cutanée liée à ce trouble métabolique, le xanthome tendineux: tumeur en général plus volumineuse, adhérente aux tendons, de consistance molle, mais pas toujours: elle siège le plus souvent au tendon d'Achille. On la trouve plus rarement sur les tendons du triceps, du dos des doigts et des orteils.

Mais ce ne sont pas là les seuls modes d'apparition de la maladie en cause. Souvent même, ces lésions cutanéo-tendineuses, qui sont faciles à reconnaître, ne surviennent qu'assez tard et parfois pas du tout. La xanthomatose hypercholestérolémique familiale essentielle peut se manifester par l'atteinte du système vasculaire, en particulier coronarien. THANNHAUSER rapporte le cas d'un malade de 38 ans qui, vers la trentaine, avait présenté de petites lésions jaunâtres, au niveau des coudes : plus ou moins ignorées, et en tous cas négligées, l'instauration d'un régime hypolipidique les empêcha d'évoluer. Quelques années plus tard (le malade a alors 38 ans), apparition d'une douleur angineuse survenant après l'effort. Comme les signes persistent, il est hospitalisé et mis à un régime sans graisses. Son taux de cholestérol sanguin s'élève à 5,4 g/litre. Dans sa famille, la cholestérolémie va de 2,2 à 2,4 g par litre, ce qui reste cependant subnormal. D'autre part, on relève quelques cas de diabète chez d'autres membres de la famille. A l'âge de 45 ans, il fait un spasme coronarien, et meurt.

Cette observation montre combien il peut être facile de passer à côté du diagnostic d'hypercholestérolémie, car parfois rien ne se manifeste avant la première crise d'angor. C'est pourquoi, devant toute hypercholestérolémie, il faut orienter les investigations cliniques et paracliniques dans le sens cardio-vasculaire. Il conviendrait presque de considérer à priori, tout malade atteint de xanthomatose ou d'hypercholestérolémie isolée, comme un coronarien, sinon de fait, du moins en puissance.

L'examen électrocardiographique, que l'on fera systématiquement devant une affection de ce type, va confirmer le diagnostic de coronarite chronique. Le plus souvent il va montrer des signes d'ischémie coronarienne : il y a une simple inversion de l'onde T, qui est devenue « pointue » et de plus une dénivellation du segment ST devenu curviligne.

Les résultats de ces examens vont entraîner presque obligatoirement la nécessité d'une exploration biologique précise, dont il sera question plus loin dans ce texte.

2° Évolution

Les lésions xanthomateuses, cutanées ou tendineuses, vont évoluer sur un mode subaigu et comme nous l'avons déjà vu, elles peuvent passer inaperçues ou même totalement ignorées du malade. Elles ne sont jamais douloureuses, et la seule critique qu'on puisse leur faire est d'ordre esthétique. Les divers types peuvent coexister ou se rencontrer isolément. Chacun d'eux va évoluer durant une période qui peut aller de quelques semaines à plusieurs mois. Au fur et à mesure qu'ils se stabilisent, de molle, leur consistance devient plus dure et prend

en vieillissant une teinte brunâtre. S'ils régressent, c'est de façon exceptionnelle et le plus souvent à la suite du traitement. Notons au passage que si l'exérèse donne parfois d'excellents résultats, dans d'autres cas, par contre, on assiste à une récidive *in loco* du xanthome. En général, les divers éléments rencontrés se développent les uns après les autres pendant plusieurs mois ou plusieurs années. Puis, progressivement, leur nombre va diminuer et bientôt ils cessent d'apparaître : en fin d'évolution on a pu en compter jusqu'à plusieurs dizaines.

Pourtant ce n'est pas cette lésion qui inquiète le médecin, aussi nombreux et importants que soient les xanthomes ! En effet, les cellules xanthomateuses vont se développer également au niveau de l'endocarde et de la tunique interne des vaisseaux, en particulier des coronaires. Il s'en suivra une coronarite chronique, porte ouverte à un infarctus du myocarde de pronostic toujours mauvais. On a aussi relevé des cas d'artérite oblitérante des membres inférieurs chez des sujets atteints de xanthomatose hypercholestérolémique familiale, mais de façon beaucoup plus épisodique.

FORMES CLINIQUES

L'évolution parfois dramatique de cette maladie prend parfois un autre mode évolutif, qui, à côté du pronostic souvent fatal de la forme complète, semble de peu d'importance. Bien qu'il soit difficile de parler à ce propos de formes cliniques, car souvent la limite entre formes cliniques et complications n'est pas nette, nous envisagerons cependant l'existence de trois formes nettement différentes de la forme classique : la xanthomatose hépatique, la xanthomatose osseuse et la xanthomatose diabétique.

1. *La xanthomatose hépatique*

En effet, il est relativement fréquent de retrouver dans les antécédents du malade, un ictère. Dans d'autres cas, on se trouve en présence d'un malade chez qui le diagnostic de xanthomatose hypercholestérolémique familiale a été posé, et qui brusquement fait un ictère. THANNHAUSER a créé à ce sujet le concept de cirrhose biliaire xanthomateuse. Sur le plan biologique on retrouve une hyperlipémie marquée. Au point de vue anatomopathologique, la nécrose des cellules spumeuses intrahépatiques provoquerait la cirrhose et les dépôts xanthomateux des voies biliaires seraient cause de l'ictère.

Enfin, dernier point à envisager, s'agit-il réellement d'une complication de l'hypercholestérolémie, ou est-ce une conséquence d'une affection hépatique qui, par une augmentation de la synthèse hépatique des phosphatides et du cholestérol, entraînerait une hypercholestérolémie ? La question est encore loin d'être élucidée, mais il semble que le concept de cirrhose biliaire xanthomateuse doive être aujourd'hui abandonné.

2. *La xanthomatose osseuse*

Il s'agirait d'une métaplasie spongiocytaire des cellules osseuses, dont la seule révélation est radiologique. Souvent ces xanthomes apparaissent après exérèse chirurgicale d'un xanthome cutanéo-tendineux. On peut alors penser plutôt à une complication qu'à une forme clinique. Mais on les voit également apparaître isolément, comme seul symptôme de la maladie, au cours d'un examen radiologique occasionnel, d'un membre, la main par exemple, car c'est là leur siège d'élection : phalanges et os du carpe. Il s'agit de lacunes osseuses dont l'examen anatomo-pathologique a révélé qu'elles étaient formées parfois de dépôts uratiques et dans d'autres cas d'amas de spongiocytes, noyés dans du tissu fibreux. On ne sait pas encore très bien quelle est la place de ces lésions dans la xanthomatose hypercholestérolémique familiale essentielle d'une part, et d'autre part par rapport à l'ensemble des lésions osseuses.

3. *La xanthomatose diabétique*

Elle vient s'aligner près de ces formes cliniques. En général, il s'agit d'une xanthomatose qui apparaît au

cours d'un diabète. Plus fréquente chez l'homme que chez la femme, avec un maximum très net entre 40 et 45 ans, les xanthomes sont toujours précédés par le diabète : quelquefois plus récent, quelquefois plus ancien, il remonte en général à deux ou trois ans. Les xanthomes vont évoluer en moins de trois mois. Leur localisation est celle de la xanthomatose typique, hypercholestérolémique. Au début, ils se présentent sous l'aspect d'une papulle rougeâtre dont le centre se colore en jaune par la suite. Il restera cependant un halo rouge. Cette éruption est très prurigineuse. Cependant, aucun parallélisme n'est possible entre l'apparition de xanthome et la glycémie. Malgré tout, l'existence d'un diabète dans les antécédents familiaux d'un malade atteint de xanthomatose hypercholestérolémique familiale est loin d'être la règle. Ce que l'on retrouve surtout c'est l'existence épisodique de cette double affection au cours de l'étude d'une lignée.

ÉTUDE BIOLOGIQUE

Devant ce tableau clinique, il sera nécessaire de pousser plus loin l'investigation sur le plan biologique.

Nature des examens

1° L'examen de beaucoup le plus important est le *dosage des lipides sanguins*, en particulier le dosage du cholestérol sanguin. Pour déceler ce cholestérol et les esters du cholestérol, différentes méthodes ont été et sont encore utilisées, variées selon les auteurs. Il faut reconnaître qu'on ne peut comparer les chiffres donnés par tous ces auteurs que si la même méthode est admise par l'ensemble des auteurs. Selon la méthode de Schonheimer et Sperry, modifiée par Sperry et Webb, les valeurs d'un sérum normal se situent pour un adulte entre 1,50 et 2,60 g par litre pour le cholestérol total, et entre 0,30 et 0,60 g par litre de sérum pour le cholestérol estérifié.

Dans le cas d'hypercholestérolémie, le sérum n'est pas lactescent comme au cours d'une hyperlipémie, mais transparent, parfois opalescent.

2° L'étude complète de la lipémie va nous montrer une

différence assez nette avec les chiffres normaux, différence qui sera plus évidente sur un tableau comparatif :

LIPIDES	TAUX NORMAL	HYPER-CHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE		
—	—	—		
Acides gras.....	2 à 6 g/l	4,92	8,28	3,89
Graisses neutres..	0 à 4 g/l	0	3,20	0,45
Phospholipides (lécithines)....	1,5 à 2,5 g/l	3,96	4,70	2,90

On constate donc qu'il y a souvent une modification sensible du taux des lipides au cours d'une hypercholestérolémie familiale essentielle. Par contre, le rapport entre cholestérol libre et cholestérol estérifié reste le même. Les esters du cholestérol représentent environ 75 % du cholestérol total.

3° *L'électrophorèse :*

Elle est très intéressante pour suivre l'évolution, mais n'est d'aucun secours diagnostic pour différencier les xanthomatoses. C'est sous l'aspect d'une pathologie des lipoprotéines qu'il faut concevoir la représentation sérique de cette dyslipidose.

A l'électrophorèse on va isoler trois classes différentes :

— les alpha lipoprotéines,
— les bêta lipoprotéines lourdes,
— les bêta lipoprotéines légères.

La fraction de bêta lipoprotéines lourdes, est une

phase translucide, fortement colorée de façon ambrée, imputable au seul carotène présent dans cette fraction. Cependant, cette surcharge des lipoprotéines est plus étroitement régie par des obligations physico-chimiques ou biologiques que par la nature même de la maladie.

4° *Biologie dynamique :*

Méthode nouvelle, elle pourrait peut-être éclairer cette question de l'origine de l'hypercholestérolémie dans cette xanthomatose familale: il s'agit de données particulières reposant sur des travaux très flous et encore à un stade embryonnaire.

De toute façon, une remarque importante est à faire à ce propos: c'est l'extraordinaire stabilité de la surcharge lipidémique xanthomateuse, tant dans son importance que dans sa qualité. En particulier, il existe une totale indépendance de cette surcharge vis-à-vis du régime alimentaire.

Thannhauser, dans son remarquable ouvrage sur les dyslipidoses : « Deaseases of the intra cellular lipid metabolism », rapporte, parmi d'autres, un cas de xanthomatose hypercholestérolémique familiale traitée par le régime habituel. Nous reproduisons ici ce tableau à titre d'exemple :

LIPIDES	TAUX AVANT LE RÉGIME		TAUX APRÈS RÉGIME		
	9-1-39	21-2-39	28-7-39	13-10-39	12-3-40
Choles. total...	3,51	3,15	4,44	3,47	3,34
Choles. estérifié.	2,42	2,29	3,48	2,59	2,65
Phospholipides.	3,96	2,83	3,64	2,98	2,47
Ac. gras totaux.	4,92	4,58	4,65	4,10	2,90
Graisses neutres					0

Nous avons constaté une analogie parfaite entre les conclusions de THANNHAUSER et les observations des malades que M. le Professeur GADRAT nous a confié.

Dans un autre cas (le premier cas étudié plus haut) on note :

LIPIDES	AVANT TRAITEMENT	APRÈS TRAITEMENT	
	1958	Janv. 59	Avril 59
Lipides totaux....	11 g/l		28,70 g/l
Cholestérol total..	4,90 g/l	6,10 g/l	7,35 g/l
Cholestérol estérifié	0,35 g/l		3,04 g/l
Rapport cholest. total/estérifié...	0,35		0,41

Electrophorèse : élévation +++ des bêta lipoprotéines

5° *Autres examens :*

Enfin, pour obtenir un bilan complet, il conviendra de pratiquer quelques examens supplémentaires.

Il faudra rechercher un diabète toujours possible, d'où glycémie qui sera pratiquée en même temps que les examens lipidiques.

De plus, on explorera la fonction biologique du foie, car, comme nous l'avons dit plus haut, il y a souvent insuffisance hépatique associée. On demandera un dosage de la bilirubinémie, ainsi qu'un test de fonctionnement hépatique, Kunkel par exemple.

Et, bien sûr, il sera souvent utile d'évaluer le taux de prothrombine, tant sur le plan de l'exploration fonctionnelle du foie que sur celui de la prophylaxie de l'infarctus du myocarde.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'examen anatomo-pathologique de ces différentes lésions xanthomateuses révèle un autre aspect surprenant de cette question : l'existence d'une structure cellulaire propre à chaque type de xanthome.

1. *Le xanthome tubéreux et plan*

Dans ce cas, on va constater qu'il existe même une différence de structure, selon qu'il s'agit d'un xanthome qui s'accompagne d'hypercholestérolémie ou de normocholestérolémie.

Dans le premier cas, on trouve toujours dans les stades initiaux de la lésion, des cellules spumeuses, typiques du xanthome, qui siègent au niveau d'un tissu fibreux, très vascularisé, constitué de fibroblastes, de quelques polynucléaires, de lymphocytes, de cellules endothéliales et d'histiocytes. On y trouve également des cellules géantes d'un type particulier, les cellules de Touton, caractérisées par la présence de nombreux noyaux disposés en couronne. Les lipides vont se déposer soit au centre de cette couronne, soit à sa périphérie (fig. 1).

Plus tard, par un processus de sclérose, du tissu fibreux pourra remplacer la lésion xanthomateuse. Parfois, enfin,

des cristaux de cholestérol et même des fentes cholestéroliniques peuvent apparaître soit dans ce tissu qui s'est alors ramolli, soit dans les espaces intercellulaires.

Par contre, dans le type normocholestérolique, la lésion a d'avantage l'aspect granulomateux. Ce n'est que plus tard qu'apparaîtront les cellules typiques du xanthome. On va alors assister à la transformation en cellules spumeuses, des cellules endothéliales des capillaires siégeant dans cette zone lésionnelle.

2. *Les xanthomes tendineux*

Ici la lésion est localisée au tendon lui-même et non à la gaine comme on l'a longtemps pensé. Elle est très voisine des précédentes, mais ici les cellules de Touton sont moins nombreuses et les cellules à corps étrangers plus fréquentes. De plus, les tissus tendineux normaux et le tissu pathologique sont rigoureusement intriqués.

3. *Les xanthomes cardio-vasculaires*

L'examen du cœur et des vaisseaux de ces malades atteints de xanthomatose hypercholestérolémique familiale, morts d'un infarctus du myocarde, va nous montrer un troisième aspect de ces lésions.

A l'ouverture, on découvre la présence de xanthomes disséminés sur les différentes valvules : mitrales, tricuspides et sigmoïdes. On voit de même des taches chamois sur l'intima de l'artère pulmonaire. L'aorte, les carotides peuvent être le siège de xanthomes endothéliaux qui peuvent prendre parfois l'aspect d'une néoplasie allant jusqu'à l'obstruction de la lumière du vaisseau.

Au microscope, on constate que ces taches surélevées correspondent à une hyperplasie plus ou moins importante de l'intima dont les fibres élastiques sont par endroits surchargées de graisses et ailleurs intactes. On distingue parfois des dépôts lipidiques extracellulaires.

De courtes travées de cellules xanthomateuses s'empilent au-dessus du revêtement interne des vaisseaux ou de l'endocarde. Si, dans les premiers stades, la réaction fibroblastique est faible, elle ne tarde pas à se manifester dans les stades ultérieurs de façon sensible : le tissu fibreux se développe dans la lésion et bientôt la sclérose l'emporte. Par contre, on ne trouve de cellules géantes à aucun stade de la lésion. On a même remarqué la présence de taches chamois au niveau de la plupart des vaisseaux du tronc et des membres.

Enfin, avant de terminer cette étude anatomo-pathologique, il convient de signaler qu'une lésion analogue peut se rencontrer sur la paroi interne des grands canaux biliaires.

DIAGNOSTIC

Devant un malade qui présente une ou plusieurs lésions nodulaires, siégeant sur les faces d'extension des coudes ou des genoux, sur les fesses ou au niveau du tendon d'Achille, le diagnostic est relativement aisé à poser. C'est le diagnostic d'une tumeur molle, ou d'une éruption de petites tumeurs plutôt d'allure nodulaire, qui vont siéger en différents points du corps. Devant le contexte clinique, la seule question qui se pose au médecin est de faire la différence entre ces xanthomes et les xanthomes disséminés hyperlipémiques. On confirmera ce diagnostic par la biopsie de la tumeur. L'examen microscopique de la coupe fera le diagnostic de xanthome.

Cependant, il faudra préciser la nature de ce xanthome de la façon que nous avons déjà décrite. Avant même le lipidogramme, la couleur du sérum fait supposer le diagnostic. Dans cette maladie, le sérum est clair, mais le taux de cholestérol est anormalement élevé. Le diagnostic va donc se poser entre la xanthomatose hypercholérolémique et la xanthomatose nodulaire hyperlipémique.

Un problème plus délicat à résoudre sera celui du sujet qui fait brutalement un angor : il conviendra alors d'en rechercher l'étiologie et ici l'interrogatoire sera d'un grand secours, complété des investigations

biologiques que nous avons envisagées par ailleurs. En effet, il sera possible en pareil cas de découvrir dans les antécédents du sujet une histoire analogue ou tout au moins l'existence de xanthomatose ou de diabète chez d'autres membres de sa famille. De toute façon, quelle que soit la lésion première dont on sera amené à faire le diagnostic, dès que l'on pensera à la xanthomatose, il conviendra de faire aussitôt un électrocardiogramme à la recherche de signes coronariens, pour prévenir sinon guérir les risques qu'elle peut faire peser sur ce malade.

ÉTIO-PATHOGÉNIE

Le caractère héréditaire de la xanthomatose hypercholestérolémique familiale essentielle découle de l'observation de l'apparition familiale de xanthomatose cutanéo-tendineuse, notée depuis longtemps par de nombreux auteurs. L'hérédité de la maladie a pu être suivie jusqu'à la quatrième génération par GILBERT, MULLER et WILKS.

La fréquence d'apparition est assez variable dans une lignée, dont la proportion va de 50 % à 80 % des descendants, selon les auteurs. L'interprétation de ces résultats divers a ouvert la porte à nombre de théories sur le mode de transmission.

Première théorie

L'hypercholestérolémie est transmise comme un gène à caractère *dominant.*

KORNERUP, dans une étude de 14 familles danoises faite entre 1941 et 1943, arrive à cette conclusion : de plus l'atteinte des deux sexes se voit avec une égale fréquence.

Deuxième théorie

La transmission se fait par un gène à « *dominance incomplète* ».

C'est WILKINSON et son Ecole qui, en se fondant sur une importante étude familiale, a émis cette nouvelle théorie. Elle comporte trois éléments :

a) L'hypercholestérolémie est transmise comme un gène à caractère dominant, type Cc.

b) Les xanthomes cutanéo-tendineux représentent des gènes homozygotes malades, type CC.

c) Un sérum normal correspond à un gène homozygote sain, type cc.

Il a donné à ce mode d'hérédité le nom de dominance incomplète, parce que l'affection est moins grave chez l'hétérozygote que chez l'homozygote.

Troisième théorie

Caractère dominant irrégulier.

C'est à cette conclusion qu'est arrivé FASOLD, qui pense que ce caractère est transmis tant par les hommes que par les femmes. BLOOM et KAUFMAN partagent cette opinion en attribuant à la xanthomatose cutanéo-tendineuse un caractère génotypique autosomique dominant. D'autres auteurs, comme ARNDT, BEESON, HYDE et MORICHEAU, ont constaté que les signes de l'affection peuvent s'aggraver d'une génération à l'autre et passer ainsi du gérontoxon à la coronarite athéromateuse. Par ailleurs, SWENDSEN met en évidence le fait que la maladie peut se manifester sous ses différents aspects; mais de toute façon, on peut penser, avec FRANZ, LANE, PAUTRIER et SPILLMAN, que le vrai caractère héréditaire transmissible est la seule hypercholestérolémie.

Dès lors la discussion est ouverte :

Tout d'abord, en 1954, J. Piper et L. Orrild reprennent les travaux de Kornerup. Ils retrouvent après treize ans les familles déjà explorées par celui-ci, ainsi que leurs descendants. Leur étude les a conduits à soutenir la thèse de Kornerup : il s'agirait donc d'un caractère absolument dominant. De tous leurs travaux, ils concluent que quels que soient les stigmates, xanthome, athérome ou autre, tous sont compatibles avec l'existence d'un gène malade hétérozygote, et l'apparition de xanthomes n'est pas liée à une hérédité homozygote, mais dépend seulement de la cholestérolémie.

En 1959, D. Adlersberg et L. E. Schaefer, dans une étude publiée en janvier, font une revue des différentes théories en vogue à ce sujet. Ils constatent que selon le trait choisi comme critère par différents auteurs, on arrive à des conclusions opposées.

Si l'on considère la transmission des lésions cutanéo-muqueuses, on arrive à la notion de caractère récessif.

En prenant au contraire la cholestérolémie comme critère, on conclut à la transmission d'un caractère dominant incomplet. En se référant à leurs propres travaux, ils soutiennent cette dernière opinion, pensant que ce gène à dominance incomplète jouerait un rôle sur la cholestérolémie.

Enfin, K. Hirschhorn et F. Wilkinson publient, également en 1959, le fruit de leurs nouveaux travaux. Ils reprennent la notion de caractère incomplètement dominant. Ce gène entraînerait une hypercholestérolémie modérée lorsqu'il est unique, c'est-à-dire chez un hétérozygote, mais, au contraire, amènerait une élévation

importante de la cholestérolémie avec xanthomatose disséminée et risque certain de coronarite grave par la possibilité d'un infarctus mortel, lorsqu'il se trouve couplé, comme il l'est chez l'homozygote.

Quelle position adopter devant des théories si contradictoires? Il est difficile encore de trancher, car on ignore tout du mécanisme de cette perturbation métabolique. La conception la plus couramment admise semble être la transmission héréditaire sur un mode inconstamment dominant, mais il est fort possible que dans quelque temps des faits nouveaux viennent modifier ce concept.

Quant au mécanisme intime de l'hypercholestérolémie, il n'est pas encore mis en lumière ; cependant, la répétition des analyses biochimiques montre que celle-ci ne serait pas due seulement à un dysmétabolisme lipidique. Le vice essentiel semble se situer au niveau de la régulation de la lipémie.

TRAITEMENT

En se référant à la conception actuelle du mécanisme de l'hypercholestérolémie dans la xanthomatose hypercholestérolémique familiale, on voit d'emblée deux voies de traitement :

— Réduire l'apport exogène du cholestérol.

Il faudra donc éliminer de l'alimentation du malade tous les aliments riches en cholestérol, c'est-à-dire les graisses animales, et d'autre part réduire l'apport de viandes. Par contre, les stérols végétaux peuvent être absorbés. Pour ces raisons, le régime peut contenir toutes sortes de végétaux : salades, fruits, légumes.

L'idéal pour traiter la xanthomatose hypercholestérolémique familiale, serait un régime strictement végétarien.

Voici un exemple de régime conseillé par THANNHAUSER :

1° Diminuer le cholestérol : max. 30 g de graisses.

Lait écrémé : trois tasses par jour.
Viandes maigres, poissons blancs.
Huile de maïs, fruits, légumes, pommes de terre.
Pain : 150 g par jour.

2° Proscrire: œufs, crème, beurre, lait entier, coquillages, foie, cervelle, viandes grasses et poissons gras, gateaux, crèmes, glaces...

— Augmenter l'excrétion du cholestérol.

— Enfin, on a essayé de réduire l'absorption du cholestérol par addition aux aliments de déhydrocholestérol, de sistostérol, mais on n'a jamais obtenu de résultats. Ahrens recommande l'utilisation de l'huile de maïs dans la nourriture courante, huile qui est riche en acides gras non saturés. Elle serait plus active que l'huile d'olive dont les propriétés sont pourtant bien connues.

On a aussi tenté l'acide nicotinique à raison de 3 g par jour. De même, l'emploi d'extraits thyroïdiens desséchés a été conseillé, mais on doit se méfier des risques cardiaques.

Comme on le voit, ce traitement n'a aucun caractère bien spécifique et peut être sujet à multiples modifications. C'est dire combien on se trouve démuni devant cette affection, car toutes ces thérapeutiques ne donnent que des résultats médiocres et inconstants, comme nous l'avons déjà vu plus haut.

CONCLUSION

Voici donc brièvement esquissé le tableau de cette affection encore peu connue bien qu'assez répandue. Nous avons vu que sous des aspects de bénignité peuvent se cacher des risques graves, voire mortels. La multiplicité des théories étio-pathogéniques, comme des traitements, montrent combien nous sommes encore loin d'une solution efficace et définitive.

Ainsi, le médecin, en face d'une xanthomatose, ne devra pas se contenter du diagnostic facile de xanthome cutané banal, mais dépasser ce stade purement dermatologique, pour rechercher une maladie générale du métabolisme : l'hypercholestérolémie familiale. Soulignons le caractère héréditaire et les perturbations biologiques qu'elle entraîne, l'évolution fibreuse des lésions cutanéo-tendineuses, mais aussi l'apparition possible d'une athéromatose précoce, dont il faudra se méfier hautement, surtout chez le jeune.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
GADRAT.

Vu : *Le Doyen,*
LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 5 juin 1961.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université
P. DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

Aldersberg (D.), Parets (A. D.) et Boas (E. P.). — Genetics of atherosclerosis. Studies of families with xanthomas and unselected patients with coronary artery disease under the age of fifty years. *J.A.M.A.*, 141, 1949, p. 246.

Arndt. — Kongenitales Familiäres Xanthoms. *Zbl. Haut. Geschlechtsk*, 7, 1922, pp. 302 à 314.

— Xanthom am Ellebogen. *Zbl. Haut. Geschlechtsk.* 14, 1924, pp. 22-30.

Arning (E.). — Xanthoms als familiäres Erkrankung. *Deut. Med. Wochen*, 36, 1910, pp. 1885-1895.

Arning et Lippman (A.). — Essentielle Cholesterinämie mit Xanthombildung. *Z. Klin. Med.*, 89, 1920, p. 107.

Barlow (T.). — Case of congenital xanthoma palpebrarum. *Trans. Pathol. Soc. Lond.*, 35, 1883, p. 405.

Bayet. — Xanthome tubéreux. *J. Mal. Cut. Syphil.*, 10. 1898, p. 309.

Bazex (A.) et Dupré (A.). — Tumeurs bénignes dysmétaboliques. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Dermatologie*, 12745, A^{10}, pp. 1 à 3.

Besnier (E.). — Du Xanthome. *Gaz. Hôp.*, 51, 1878. p. 643.

Bloom (D.). — Xanthoma Tuberosum in a child. *Arch. Derm. Syphil.*, 40, 1939, pp. 479-484.

Bloom (D.), Kaufman (S. R.) et Stevens (R. A.). — Hereditary Xanthomatosis. Familiar incidence of Xanthoma Tuberosum associated with Hypercholesterolemia and Cardio-vascular involvment with report of cases of sudden death. *Arch. Derm. Syphil.*, 45, 1942, pp. 1-12.

Boas (E.P.) et Adlesberg (D.). — Familial Hypercholesterolemia, Xanthomatosis and Arteriosclerosis. *Jour. Mount. Sinaï Med. Hosp.*, 12, 1945, pp. 84-85.

Boas (E. P.), Adlesberg (D.) et Parets (A. D.). — Hereditary disturbance of cholesterol metabolism. A factor in the genesis of atherosclerosis. *Amer. Heart. J.*, 35, 1948, pp. 611-617.

Brachet et Monnard. — Observation d'un cas de Xanthome en Tumeur. *Ann. Derm. et Syphil.*, 1, 1881, p. 658.

Casazza (R.) et Pellegrini (G.). — Contribution à l'étiologie du Xanthome. *Arch. Sc. Biochim. Ital.*, 3. 1931, p. 159.

Chaletzkaja (F.). — Ueber die Lipoidablagerung und die Anhaufung von Eiweissmassen in den Sehnen. *Virch. Arch.*, 282, 1934, pp. 84-86.

Church (W. M.). — Notes on the hereditary character of xanthelasma palpebrarum. *St. Bartholomeus Hosp. Rep.*, 10, 1874, p. 65.

Ciacco (I.). — Recherches biochimiques sur la constitution des xanthomes. *Boll. Ital. Biol. Speriment.*, 9, 1936, p. 420.

— La teneur en graisse des Xanthomes cutanés. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim.*, 19, 1944, p. 425.

Curtis (A.C.) et Berger (J.P.). — Effect of feeding a lipotropic substance to patients with Xanthelasma. *Arch. Derm. Syphil.*, 52, 1945, p. 252.

Curtis (A.C.), Berger (J.P.), Wile (U.) et Eckstein (A.C.). — The involution of cutaneous xanthoma by diets poor in calories. *J. Clin. Invest.*, 7, 1929, p. 249.

De la Portilla (F.). — Xanthomes tubéreux familiaux. *Acta Dermo-Sifil.*, 21, 1929, p. 550.

Engelberg (H.) et Newman (B.A.). — Xanthomatosis a cause of coronary artery disease in young adults. *J.A.M.A.*, 122, 1943, p. 1137.

Epstein (F. H.), Block (W. D.), Hand (E. A.) et Francis (Th. Jr.). — Familial Hypercholesterolemia Xanthomatosis and coronary Heart disease. *Amer. J. Med.*, 26, 1959, pp. 39-52.

Faber (M.). — Primary and Secondary Xanthomatosis. *Acta Medica Scandinavica*, 118, 1944, pp. 436-451.

Feulard (H.). — Xanthome juvénile. *Ann. Derm. Syphil.*, 5, 1894, p. 544.

Friart (M.G.). — Cas de Xanthomatose chez une jeune fille de 17 ans. *Scalpel*, 85, 1932, p. 541.

Froelich (A.L.). — Les Xanthomatoses. *Acta Medica Belgica*, 1 volume, 1951.

Gadrat (J.). — L'Hyperlipémie essentielle. Masson et C^ie^, 1 volume, 1958.

Gadrat (J.), Bazex (A.), Dupré (A.) et Douste-Blazy (R.). — Xanthomes miliaires et très forte hyperlipémie évoluant en poussées déclenchées par une alimentation hyperlipidique.

— — Hyperlipémie essentielle de l'adulte avec éruption secondaire de xanthomes. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syphil.*, Paris, fil. O. et S.-O., 56, 1952, pp. 359-363.

Gennes (J. L.) (de). — Action du Sulfate de Protamine sur les lipides sanguins. *Thèse en Médecine*, Paris, 1957.

— — Intérêt des agents modificateurs des lipides sériques. Action de l'Héparine et du Sulfate de Protamine. *Presse Méd.*, 65, 1957, n° 8, pp. 153-155, et n° 13, pp. 269-274.

— — Xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique. Essai d'interprétation biologique. *Rev. Prat.*, 8, 1958, pp. 2363-2370.

Gottron (H.). — Familiäres juvenil Xanthom bei zwei Geschwistern. *Zbl. Haut. Geschlechtsk*, 68, 1942, p. 76.

Grenaud (M.). — Les Xanthomes familiaux. *Thèse*, Paris, 1927. Jouve.

Graziansky (de) et Ceccaldi (G.). — Xanthomatoses améliorées par le traitement à l'héparine. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syphil.*, Paris, 1953, 8, pp. 10-18.

Guvarich (J. L.). — Familial hypercholesterolemic

xanthomatosis, a preliminary report. *Amer. J. of Med.*, 21, 1959, pp. 8-29.

Harris-Jones (J.N.), Jones (E.G.) et Wells (P.G.). — Xanthomatosis and essential hypercholesterolemia. *Lancet*, 1, 1957, p. 855.

Hirschorn (K.) et Wilkinson (C.F. Jr.). — Mode of inheritance in essential familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 16, 1957, p. 509 et *Am. J. Med.*, 26, 1959, p. 38.

Harris-Jones (J.N.), Jones (E.G.) et Wells (P.G.). — Familial Xanthomatosis. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 49, 1956, p. 1072.

Harrison (G.A.) et Whitfield (A.). — Pathogenesis of xanthomatosis with report of a case. *Brit. J. Derm.*, 35, 1923, p. 81.

Huffschmitt (G.) et Nessman (V.). — Xanthomes familiaux. *Bull. Soc. Franç. Derm.*, 36, 1931, p. 1109.

Ketelaer (C. J.). — Une Xanthomatose idiopathique primaire. Forme mixte tubéro-tendineuse du type hypercholestérolémique. *Acta Clinica Belgica*, 2, 1947, p. 420.

Hood (B.) et Angervall (G.). — Studies in Essential Hypercholesterolemia and xanthomatosis. Relationships between age, sexe, cholesterol concentration in plasma fractions, and size of tendinous deposits. *Am. J. Med.*, 26, 1959, pp. 30-37.

Kornerup (V.). — Familiaer hypercholesterolemia og xanthomatose. Kolding, Dannemark, 1948. La

teneur du sérum en cholestérol, lipides et phospholipides chez les sujets normaux et dans les familles atteintes de xanthélasmas. *Nord. Med.*, 16. 1942. p. 3300.

Léonard (J. C.). — Hereditary hypercholesterolemic xanthomatosis. *Lancet*, 2, 1956, p. 1239.

Lever (W.F.), Smith (P.A. Jr.) and Huxley (N.A.). — Idiopathic hyperlipemic and hypercholesterolemic xanthomatosis. Clinical data and analysis of the plasma lipids. *J. Invest. Derm.*, 22. 1954. pp. 33-51.

Levin (E.H.) et Sullivan (M.). — Familial xanthoma. *Arch. Derm. Syphil.*, 33, 1936, p. 967.

Moricheau-Bauchant (R.) et Bessonet (R.). — Le Xanthome héréditaire et familial. *Arch. Génér. Méd.*, 192, 1903, p. 2313.

Muller (C.). — Angina pectoris in hereditary xanthomatosis. *Arch. Intern. Méd.*, 64, 1939, p. 675.

Panzel (A.). — Essentielle Hypercholesterinämie mit Xanthomatose der Haut und Familiäer Cholelithiasis. *Munch. Med. Wochen.*, 73, 1926, p. 2119.

Patuguani (E.). — Xanthomatose familiale due à l'hypercholestérolémie. *Studium*, 17. 1927. p. 135.

Pautrier (L. M.). — Trois cas de Xanthomes en tumeur en série familiale. *Deuxième Congrès français de Dermatologie*, Masson, Paris, 1923, p. 628.

Piper (J.) et Orrild (L.). — Essential Familial Hypercholesterolemia and Xanthomatosis. *Amer. J. Med.*, 21, 1956, pp. 34-46. Follow Study of Twelve Danish Families.

Rosenthal (F.) et Braunisch (R.). — Xanthomatosis und hypercholesterinämia. Ein Beitrag zur Kenntnis ihrer genetische Beziehungen. *Zbl. Klin. Med.*, 42, 1921, p. 429.

Rostenberg (A.). — Familial xanthoma tuberosum. *Arch. Derm. Syphil.*, 46, 1942, p. 457.

Sendrail (M.) et Bazex (A.). — Xanthomatoses primitives de la peau et Maladie xanthomateuse. *Toul. Médic.*, fév. 1941, p. 71.

— Lipoïdoses cutanées. *Ann. Derm. et Syphil.*, Paris. 1941, pp. 183-196.

Sansone (G.), Romano (C.). — L'ipercolesterole mia idiopatica famigliare. *Minerva Pediatrica*, 33-34. 1960, p. 928.

Schettler (von G.), Jobst (H.), Käppler (H.P.) et Körfgen (G.). — Familiäre Hypercholesterinämie. *Dtsch. Med. Wochen.*, 84, 1959, pp. 368-376.

Schmidt (H. G.). — Zur Problem der Essentielle Xanthomatose. Ein Beitrag zu den Cholesterinstoffwechslstörungen. *Zbl. Klin. Med.*, 136, 1939, p. 738.

Schick (B.) et Sperry (W.). — Essential Xanthomatosis, fifteen observation in a case occuring in a family with hypercholesterolemia. *Amer. J. Child.*, 77, 1949, p. 164.

Svendsen (M.). — Are supernormal cholesterol values in serum caused by a dominantly inherited factor ? Report of a family investigation of 34 individuals. *Acta Med. Scand.*, 104, 1940, p. 235.

Swanson (J. C.). — Familial xanthomatosis. *Brit. J. Derm.*, 55, 1943, p. 289.

Thannauser (S. J.). — Lipidoses. Disease of the intra Cellular Lipid Metabolism. 3e édition, New York. 1958. Grune et Stratton. Hypercholesterolemic familial Xanthomatosis, pp. 102-151.

Thannhauser et Magendantz. — The different Clinical Groupes of Xanthomatous diseases. *Annales of Inter. Medic.*, 2, n° 9, mars 1938, pp. 1662-1742.

Urbach. — Lipoidstoffmesche der Krankungen der Haur in Jadassohn. Handbuch der Haut. Und beschleschtkrankeiten. Berlin. Julius Springer. 1932. vol. 12, PT 2, pp. 238-274.

Westphalen. — Essentielle Hypercholesterinämie mit Xanthombildung. *Zbl. Haut. Geschlechtsk.*, 19. 1926, p. 97.

Wilkinson (C. F. Jr.), Hand (E. A.) et Fliegelman (M.T.). — Essential familial Hypercholesterolemia. *Ann. Intern. Med.*, 29, 1948, p. 671.

Wilkinson (C. F. Jr.). — Essential familial hypercholesterolemia. Cutaneous, metabolic and hereditary aspect. *Bull. New York Acad.*, 26, 1950, p. 670.

TABLE DES MATIÈRES

I. Introduction. 9

II. Historique. 11

III. Généralités. 13

IV. Conditions d'apparition. 15

V. Observations. 17

VI. Étude clinique. 27

Circonstances de découverte. 27

Évolution. 29

VII. Formes cliniques. 31

VIII. Étude biologique. 35

IX. Anatomie pathologique. 39

X. Diagnostic. 43

XI. Étio-pathogénie. 45

Essai d'interprétation du mode de transmission.

Viciation du métabolisme du cholestérol.

Pathogénie de l'athérome dans l'hypercholestérolémie.

XII. Traitement. 49

XIII. Conclusion. 51

XIV. Bibliographie. 53